

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

BG

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/415, 9/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/43635 (43) Date de publication internationale: 8 octobre 1998 (08.10.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00630 (22) Date de dépôt international: 27 mars 1998 (27.03.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/03834 28 mars 1997 (28.03.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GAUTIER, Jean-Claude [FR/FR]; 63, rue Gustave Courbet, F-34830 Clapiers (FR). MARRIER, Jean-Marie [FR/FR]; Avenue de la Fontvin, F-34970 Lattes (FR). (74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION OF A N-PIPERIDINO- 3-PYRAZOLECARBOX-AMIDE DERIVATIVE, ITS SALTS AND THEIR SOLVATES (54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR L'ADMINISTRATION ORALE D'UN DERIVE DU N-PIPERIDINO-3-PYRAZOLECARBOXAMIDE, DE SES SELS ET DE LEURS SOLVATES (57) Abstract <p>The invention concerns pharmaceutical compositions containing 0.5 % to 8 % of N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide and 1.5 % to 5 % of poloxamer F127, formulated in a macroglyceride.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne des compositions pharmaceutiques pour l'administration orale contenant de 0,5 % à 8 % de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide et 1,5 % à 5 % de poloxamer F 127, formulés dans un macroglycérade.</p>		

28

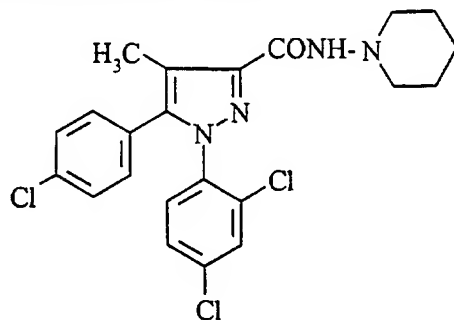
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Composition pharmaceutique pour l'administration orale d'un dérivé du N-pipéridino-3-pyrazolecarboxamide, de ses sels et de leurs solvates.

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique pour l'administration orale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvates, ci-après dénommés composés de formule (I).

Les composés de formule (I) et leur mode de préparation sont décrits dans la demande de brevet européenne EP 656 354.

Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide également connu par le nom de code SR 141716 et appelé composé A dans la description ci-après, est tout particulièrement préféré pour la composition pharmaceutique selon la présente invention.

Les propriétés pharmacologiques des composés de formule (I), qui sont des antagonistes sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes centraux CB1, ont été relatées, notamment dans la publication de M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Letters, 1994, 240-244.

Pour administrer de tels composés par voie orale, il est nécessaire qu'ils présentent une bonne absorption, ce qui implique à la fois une bonne solubilité en milieu aqueux et une bonne capacité à traverser la membrane intestinale (M. Rowland et T.N. Tozer in Clinical Pharmacokinetics, concepts and applications, Lea and Fehiger ed., 1989, 2nd edition, p. 113-130).

Pour évaluer la perméabilité épithéliale des composés, on utilise la lignée cellulaire Caco-2 qui a la particularité de se différencier in-vitro pour former une monocouche épithéliale (Crit. Rev. Ther. Drug Carrier System, 1991, 8 (4), 105-330). Sur ce modèle, la perméabilité du composé A mis en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) est élevée, ce qui montre sa bonne aptitude à être absorbé au niveau intestinal, lorsqu'il est en solution.

Par ailleurs, le caractère hydrophobe des composés de formule (I) est très fortement marqué. Ainsi, on a observé que le composé A n'est pas mouillable dans l'eau et que ce composé et ses sels sont pratiquement insolubles dans l'eau quel que soit le pH. Ces composés sont solubles dans les alcools et dans les glycols, plus particulièrement dans les polyéthylèneglycols (PEG).

Cependant, lorsque les solutions obtenues avec un alcool ou un glycol sont diluées en milieu aqueux, le composé de formule (I) précipite, en raison de son fort caractère hydrophobe.

On connaît des dérivés qui se présentent sous forme semi-solide à température ordinaire et qui, possédant à la fois un caractère lipidique et un caractère hydrophile, peuvent être utilisés pour disperser finement des principes actifs lipophiles et faciliter leur absorption intestinale (Bull. Techn. Gattefossé, 1994, 87, 49-54). De tels composés sont choisis parmi des glycérides polyglycolysés saturés constitués d'un mélange de monoesters, diesters et triesters de glycérol et d'acides gras dont les chaînes carbonées sont en C₈-C₁₈. Les plus intéressants d'entre eux sont :

- le lauroyle macrogoglycéride dont le point de fusion est 44°C et dont la balance hydrophile/lipophile (HLB) est 14 ;
- le stéaroyle macrogoglycéride dont le point de fusion est 50°C et dont la balance hydrophile/lipophile (HLB) est 13 ;
- le caprylocaproyle macrogoglycéride, liquide huileux dont la balance hydrophile/lipophile (HLB) est 14.

Ces composés sont commercialisés par la société Gattefossé respectivement sous les marques Gélucire® 44-14, Gélucire® 50-13 et Labrasol®.

Les composés de formule (I) sont solubles à chaud dans ces glycérides polyglycosylés saturés. On a maintenant montré que certaines solutions d'un composé de formule (I) dans ces glycérides peuvent être dispersées en milieu aqueux sans que le composé de formule (I) ne précipite. Ainsi, contrairement à ce qui intervient après dissolution d'un composé de formule (I) dans un milieu alcoolique ou glycolique, on observe lors de la dilution dans l'eau d'une solution d'un composé de formule (I) dans un glycéride polyglycosylé saturé, que le composé de formule (I) reste majoritairement en solution.

On a également constaté que les tensioactifs non ioniques n'agissent pas ou peu sur la solubilisation d'un composé de formule (I), et que notamment le poloxamer F 127 n'améliore pas la très faible solubilisation dans l'eau du composé A.

Le poloxamer F 127 est un copolymère de formule empirique :

$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a (\text{C}_3\text{H}_8\text{O})_b (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a \text{H}$ dans laquelle $a = 101$ et $b = 56$. Ce composé se présente sous forme solide dont le poids moléculaire moyen est 9840-14600 et dont le point de fusion est 56°C .

Par ailleurs, on a étudié l'effet de l'addition de différents tensioactifs non ioniques sur la capacité de dilution dans l'eau d'une solution d'un composé de formule (I) dans un glycéride polyglycosylé saturé et on a trouvé de façon surprenante que seul le tensioactif poloxamer F 127, à une concentration supérieure à 1 %, a un effet positif sur cette capacité de dilution dans l'eau du principe actif.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention concerne une composition pharmaceutique pour l'administration orale d'un composé de formule (I) contenant les ingrédients suivants exprimés en pourcentage pondéral du poids total :

principe actif	0,1 à 12 %
poloxamer F 127	1,5 à 5 %
macrogoglycéride	
en quantité suffisante (Q.S.) pour	100 %

Le poloxamer F 127 est commercialisé sous différents noms de marque : Pluronic® F 127 ou Synperonic F 127, par exemple.

Par macrogoglycéride on entend les produits Gélucire® 44-14, Gélucire® 50-13 et Labrasol® tels que décrits ci-dessus, le produit Gélucire® 44-14 étant préféré.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent se présenter sous différentes formes destinées à l'administration par voie orale telles que des gélules, des sachets, des gouttes, des ampoules buvables ou des flacons contenant la composition. Les gélules de gélatine du type capsule dure sont préférées.

D'une façon particulière, la présente invention est relative à une composition pharmaceutique pour l'administration orale d'un composé de formule (I) contenant 0,5 à 8 % en poids de principe actif, préférentiellement 1 à 6 % en poids de principe actif.

De façon avantageuse, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent de 2 à 4 % de poloxamer F 127.

Plus précisément la présente invention a pour objet les compositions pharmaceutiques suivantes :

composé A	4 %
poloxamer F 127	2 %
Gélucire® 44-14	94 %,
et	
composé A	4 %
poloxamer F 127	4 %

Gélucire® 44-14

92 %.

Pour la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention, on peut procéder de la façon suivante : on mélange le principe actif au macroglycérade à une température d'environ 60°C et on ajoute le poloxamer F 127 au mélange.

Les caractéristiques et avantages des compositions selon l'invention apparaîtront à la lumière de la description ci-après, à partir des compositions données à titre d'exemple.

ESSAIS

1. Etude de la solubilité des composés de formule (I).

Les solubilités des composés de formule (I) sont mesurées dans différents milieux aqueux. La solubilité instantanée est évaluée, à température ambiante, par dosage. Les résultats exprimés en µg par ml, sont rassemblés dans le tableau 1 ci-après :

TABLEAU 1

Composé de formule (I)	Milieu de mise en solution			
	Eau	Eau + 10 % éthanol	Tampon acétique pH 7,5	Tampon phosphate pH 7,5
Composé A (base)	1	1,2	1,9	1,6
Chlorhydrate (solvaté)	37	10	54	0,5
Méthanesulfonate (solvaté)	39	48	54	0,9
Hydrogénosulfate	13	38	30	0,9
Paratoluènesulfonate	3,9	7,3	2,4	0,2
Phosphate	1,3	7,5	0,9	0,7
Composé A solvaté	0,7	0,9	1,2	0,9

On a également mesuré la solubilité du composé A dans différents solvants (tableau 2) et après dilution dans l'eau des solutions formées (tableau 3). Dans le cas du Gélucire® 44-14, on a étudié l'influence de la quantité de composé A dissoute sur la quantité de composé A maintenue en solution après dilution en milieu aqueux.

TABLEAU 2

Solvant	Solubilité du composé A
Polysorbate 80 à 2 % dans l'eau	0.2 mg/g
Poloxamer F 127 à 2 % dans l'eau	0,002 mg/ml
Poloxamer F 68 à 2 % dans l'eau	0,002 mg/ml
Ethanol	35 mg/ml
Polyéthylèneglycol 400	50 mg/ml
Polyéthylèneglycol 1500 à 60°C	80 mg/g
Gélucire® 44-14 à 60°C	120 mg/g

TABLEAU 3

Solvant	Solubilité du composé A	Dilution dans l'eau	Quantité de composé A dissous	
			théorique	mesuré
Ethanol	35 mg/ml	10 %	3,5 mg/ml	1,2.10 ⁻³ mg/ml
PEG 400	50 mg/ml	30 %	15 mg/ml	3.10 ⁻³ mg/ml
PEG 1500 à 60°C	80 mg/g	non diluable		
Gélucire® 44-14 à 60°C	120 mg/g	non diluable		
Gélucire® 44-14 à 60°C	solution à 60 mg/ml	30 %	18 mg/ml	16 mg/ml
Gélucire® 44-14 à 60°C	solution à 40 mg/ml	10 %	4 mg/ml	4 mg/ml

On a mesuré la tolérance à l'eau de différentes solutions du composé A dans le Gélucire® 44-14 : à 60°C, on a préparé des solutions contenant de 4 à 9 % de composé A dans le Gélucire® 44-14 et on a mesuré la quantité maximum d'eau que l'on peut ajouter à ces solutions pour qu'elles restent homogènes et limpides.

TABLEAU 4

Composé A dans Gélucire® 44-14	9 %	7 %	6 %	5 %	4 %
eau admissible	26 %	32 %	66 %	85 %	98 %

Le même essai réalisé avec 4 % de composé A dans le polyéthylèneglycol 1500 montre que la quantité d'eau admissible pour conserver une solution homogène et limpide est seulement de 28 %.

Selon les tableaux 3 et 4, on constate qu'une quantité de 4 mg/ml soit 4 % de composé A dans le Gélucire® 44-14 permet une très forte dilution dans l'eau de la solution ainsi formée.

2. Etude de la dissolution en milieu gastrointestinal.

On utilise le milieu NF XII à pH 6 qui est un mélange de 70 ml de fluide gastrique simulé à pH 12 et de 230 ml de fluide intestinal simulé à pH 7,5 ; ces deux fluides sont décrits dans United States Pharmacopea XXI.

Selon la littérature, on considère que le volume au site d'absorption est d'environ 250 ml (J.B. Dressmann et al., J. Pharm. Sci., 1985, 74, 588-589). Or la dose de composé A administrée est généralement 10 mg.

La dose de composé A testée est donc de 40 mg/l ce qui équivaut à 10 mg dans 250 ml.

Lorsque 40 mg de composé A sont placés seuls dans un litre du milieu de dissolution, on n'observe qu'aucune quantité de ce composé n'est dissoute.

Pour différentes formulations contenant chacune 40 mg/l du composé A, on a étudié la stabilité dans le temps des solutions obtenues après le test de dissolution.

TABLEAU 5

Composé A à 40 mg/l dans	Quantité de composé A (mg/l) mesurée après dissolution	
	à 2 heures	à 3 heures
Gélucire® 44-14	19,5	19
Gélucire® 44-14 + 1 % poloxamer F 127	22	18,4
Gélucire® 44-14 + 2 % poloxamer F 127	35	36
Gélucire® 44-14 + 4 % poloxamer F 127	40	40
Gélucire® 44-14 + 4 % polysorbate 80	22	21

TABLEAU 5 (suite)

Gélucire® 44-14 + 4 % polyoxyl 40 (huile de castor hydrogénée)	23	24
Gélucire® 44-14 + 4 % poloxamer F 68	21	20
Gélucire® 44-14 + 4 % poloxamer L 44	19	19
Polyéthylèneglycol 1500	12	10
Polyéthylèneglycol 1500 + 2 % poloxamer F 127	27	10

Par ailleurs, lorsque l'on place 40 mg de composé A et 20 mg de poloxamer F 127 dans un litre du milieu de dissolution, on mesure après 3 heures la présence de 1,6 mg de composé A dans le milieu de dissolution ; ceci montre que le poloxamer F 127 seul ne suffit pas à améliorer la dissolution du composé A dans le milieu gastrointestinal à pH 6.

Les résultats des mesures rapportés dans le tableau 5 montrent qu'environ la moitié de la quantité théorique du composé A est présente dans le milieu de dissolution après 2 heures, ou après 3 heures lorsque le composé A est dissout dans le Gélucire® 44-14. L'addition d'une faible quantité de poloxamer F 127 (1 % soit 10 g par litre) ne modifie pas sensiblement la proportion de composé A présente dans le milieu de dissolution. Lorsque la quantité de poloxamer F 127 introduite avec le composé A dans le Gélucire® 44-14 augmente à 2 % puis à 4 %, on observe que la quantité de composé A mesurée dans le milieu de dissolution se rapproche et même atteint la quantité théorique (40 mg/l). Cette quantité dissoute est maintenue après 3 heures, c'est à dire pendant un temps de l'ordre de celui du transit intestinal.

Les autres tensioactifs ajoutés au Gélucire® 44-14 à la concentration de 4 % dans le milieu de dissolution ne permettent pas d'atteindre la quantité théorique de composé A dissout. Par exemple, l'addition de 4 % de polysorbate 80 qui par ailleurs augmente la solubilité dans l'eau (voir tableau 2), n'améliore pas de façon significative la quantité de composé A présente dans le milieu de dissolution.

Lorsque le composé A est placé à 4 % dans le polyéthylèneglycol 1500, on constate que l'addition de 2 % de poloxamer F 127 améliore le taux de dissolution après 2 heures, mais que celui-ci diminue après 3 heures ; ceci est incompatible avec l'utilisation du polyéthylèneglycol 1500 pour formuler le composé A.

3. Evaluation du passage transépithélial intestinal du composé A.

Sur des filtres microporeux en polycarbonate recouverts de collagène, on ensemence des cellules Caco-2. La monocouche cellulaire formée sur le filtre permet alors de séparer un compartiment apical (mimant la lumière intestinale) d'un compartiment basal (mimant la circulation sanguine).

On place du côté apical la composition contenant le composé à étudier et on évalue le passage de ce composé, dispersé ou solubilisé dans le milieu de Hank, à travers cette barrière cellulaire en mesurant sa cinétique d'apparition du côté basal. Ce milieu aqueux, de pH = 6,5, a la composition suivante : NaCl = 8,0 g/l ; KCl = 0,4 g/l ; CaCl₂ = 0,19 g/l ; MgCl₂ = 0,1 g/l ; MgSO₄ = 0,1 g/l ; Na₂HPO₄ = 0,09 g/l ; KH₂PO₄ = 0,06 g/l ; NaHCO₃ = 0,35 g/l ; glucose = 1 g/l ; rouge phénol = 0,01 g/l.

On détermine ensuite le coefficient de perméabilité P, en cm/s, qui caractérise la vitesse de passage de la molécule à travers la membrane à savoir :

$$P = (da/dt) \cdot (1/A \cdot Co)$$

dans lequel :

da/dt = variation de la quantité de composé testé traversant la monocouche cellulaire en fonction du temps (mole/s)

A = surface de la monocouche (cm²)

Co = concentration initiale du composé testé (mole/l)

3.1. Coefficient de perméabilité du composé A introduit dans le milieu de Hank en solution dans le DMSO.

$$P = 96 \cdot 10^{-7} \text{ cm/s.}$$

La perméabilité du composé A ainsi mesurée en solution (dans le DMSO) indique une caractéristique intrinsèque de ce composé. Ce résultat indique la très bonne aptitude du composé A au passage transépithélial lorsqu'il est en solution.

3.2. Vitesse relative du passage transépithélial intestinal du composé A.

On a mesuré la vitesse de passage du composé A dans différentes formulations et on l'a comparé à celle du composé A en solution dans le DMSO.

TABLEAU 6

Formulation du composé A :	vitesse de passage relative :
Composé A en solution dans le DMSO	1
Composé A en suspension dans le milieu de Hank	0,04
Composé A (6%) en solution dans Gélucire® 44-14	0,64
Composé A (4%) en solution dans Gélucire® 44-14	0,67

TABLEAU 6 (suite)

Composé A (4 %) en solution dans Gélucire® 44-14 + 2 % poloxamer F 127	0,72
---	------

On voit que la vitesse de passage est nettement améliorée lorsque le composé A est en solution à 4 % dans le Gélucire® 44-14, en particulier lorsque l'on ajoute le poloxamer F 127.

Ces résultats sont en accord avec ceux observés dans les études de solubilité et de dissolution citées plus haut.

EXEMPLE 1 Gélule

composé A	10 mg
Gélucire® 44-14	235 mg
Poloxamer F 127	5 mg
Pour une gélule blanc opaque de taille 1 terminée à	250 mg.

EXEMPLE 2 Gélule

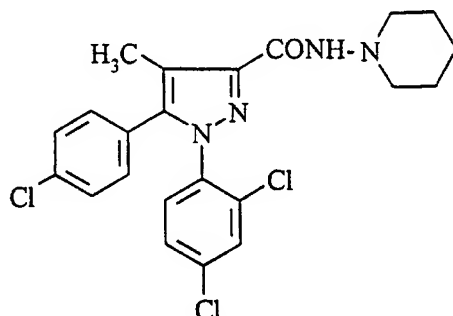
composé A	10 mg
Gélucire® 44-14	230 mg
Poloxamer F 127	10 mg
Pour une gélule blanc opaque de taille 1 terminée à	250 mg.

EXEMPLE 3 Liquide pour flacon

composé A	10 mg
Labrasol®	232,5 mg
Poloxamer F 127	7,5 mg.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour l'administration orale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvates, ci-après dénommé principe actif, contenant les ingrédients suivants, exprimés en pourcentage pondéral du poids total :

principe actif	0,1 à 12 %
poloxamer F 127	1,5 à 5 %
macrogoglycérade	
en quantité suffisante (Q.S.) pour	100 %.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le principe actif est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le macrogoglycérade est choisi parmi :
- le lauroyle macrogoglycérade,
 - le stéaroyle macrogoglycérade,
 - le caprylocaproyle macrogoglycérade.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le macrogoglycérade est le lauroyle macrogoglycérade.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, contenant 0,5 à 8 % en poids de principe actif.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, contenant 1 à 6 % en poids de principe actif.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, contenant 2 à 4 % de poloxamer F 127.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant les ingrédients suivants, exprimés en pourcentage pondéral du poids total :
- N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide 4 %
- 5 poloxamer F 127 2 %
- lauroyle macroglycérade 94 %.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant les ingrédients suivants, exprimés en pourcentage pondéral du poids total :
- 10 N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide 4 %
- poloxamer F 127 4 %
- lauroyle macroglycérade 92 %.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 sous forme de gélules, de sachets, de gouttes, d'ampoules buvables ou de flacons contenant la composition.
- 15 11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 sous forme de gélule de type capsule dure.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00630

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/415 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 June 1995 cited in the application see claims see page 5, line 35 - page 6, line 27 ---	1,10
A	EP 0 658 546 A (SANOFI) 21 June 1995 see claims see page 8, line 30 - page 9, line 14 -----	1,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents .

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 1998

Date of mailing of the international search report

16/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No

PCT/FR 98/00630

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		HU 71498 A	28-11-1995
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
EP 658546 A	21-06-1995	FR 2714057 A	23-06-1995
		JP 7324076 A	12-12-1995
		US 5462960 A	31-10-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No
PCT/FR 98/00630

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/415 A61K9/48

Seion la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 juin 1995 cité dans la demande voir revendications voir page 5, ligne 35 - page 6, ligne 27 ---	1,10
A	EP 0 658 546 A (SANOFI) 21 juin 1995 voir revendications voir page 8, ligne 30 - page 9, ligne 14 -----	1,10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 juillet 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/07/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de Internationale No

PCT/FR 98/00630

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		HU 71498 A	28-11-1995
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
EP 658546 A	21-06-1995	FR 2714057 A	23-06-1995
		JP 7324076 A	12-12-1995
		US 5462960 A	31-10-1995